

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 5 6 8 号	学位授与年月日	平成 22 年 3 月 15 日
氏 名	浦 岡 雅 博		
論文題目	Landiolol, an ultra short acting β 1-blocker, improves pulmonary edema after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine in rats (超短時間作用型 β 1 遮断薬 ランジオロールはエピネフリンを用いたラットの心肺蘇生において肺水腫を改善する)		

博士(医学) 浦 岡 雅 博

論文題目

Landiolol, an ultra short acting β 1-blocker, improves pulmonary edema after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine in rats

(超短時間作用型 β 1 遮断薬 ランジオロールはエピネフリンを用いたラットの心肺蘇生において肺水腫を改善する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

現在、心肺蘇生(CPR)における第 1 選択薬はエピネフリンである。しかし、エピネフリンを使用すると CPR 後に高血圧、頻脈、心筋障害、肺水腫等の副作用が発生することが知られている。近年、 β 遮断薬が心保護作用を持つことが報告されている。また、エピネフリンを用いた CPR 中に β 遮断薬を併用することで、予後を改善するという報告がある。本邦では、頻脈性不整脈の治療に超短時間作用型 β 1 遮断薬であるランジオロールが使用されている。ランジオロールは他の β 遮断薬と比較して、 β 1 選択性が高く、作用時間が短い。さらに抗酸化作用に関する複数の報告がある。

我々は、エピネフリンを用いた CPR にランジオロールを併用することは、蘇生率を改善し、肺水腫等のエピネフリンの副作用を軽減するのではないかと仮定し、ラット窒息モデルを用いて実験を行った。

[材料ならびに方法]

オス Sprague-Dawley ラット、体重 410-480 g、25 匹を実験に使用した。ペントバルビタールの腹腔内投与後に気管切開を行い、挿管して人工呼吸器で換気を行った。右大腿動静脈、左外頸静脈よりカテーテルを挿入し、平均動脈圧、右心房圧を経時的に測定した。心電図、直腸温プローベを装着し、心拍数、体温を経時的に測定した。大動脈の拡張期圧と右心房圧の差を冠動脈灌流圧とした。血液ガスおよびヘマトクリット(Ht)を測定した後、さらに 15 分観察した。

25 匹のラットを E 群(エピネフリン 0.02 mg/kg)12 匹、EL 群(エピネフリン 0.02 mg/kg、ランジオロール 0.5 mg/kg)13 匹と 2 群に分けた。気管チューブを閉塞させ、心停止が起こるまでの時間を測定した。心停止から 1 分後に、人工呼吸、胸部圧迫を開始し、それぞれの薬液を投与した。平均血圧 50 mmHg 以上で循環再開と判断し、胸部圧迫を中止した。5 分間で循環再開がみられない場合は、CPR を中止した。

循環再開 10、30、60、120 分後に血液ガス、Ht を測定した。窒息前の Ht に対する、循環再開 10 分後の Ht の変化率を計算した。120 分後に血清トロポニン I 濃度(T-I)を測定するための採血後、肺乾湿重量比を測定した。

2 群とは別に 8 匹のラット(R 群)を用いて、窒息前の T-I や肺乾湿重量比の値(正常値)を調べた。

[結果]

E 群では 12 匹中 8 匹、EL 群では 13 匹中 9 匹で循環再開を確認した。蘇生率、窒息時間、循環再開に要した時間に両群で差は無かった。心拍数、血圧、冠動脈灌流圧に両群で差は無かった。E 群の肺乾湿重量比(6.4 ± 1.06)は EL 群(4.9 ± 0.80 , $p < 0.01$)、R 群(4.6 ± 0.35 , $p < 0.01$)よりも

有意に高かった。EL 群と R 群の肺乾湿重量比に有意な差は無かった。循環再開 10 分後の Ht の変化率では、E 群 ($10.2 \pm 3.1 \%$) は EL 群 ($5.2 \pm 3.5 \%$, $p < 0.05$) よりも有意に高かった。T-I は、E 群 ($2.62 \pm 0.51 \text{ ng/ml}$)、EL 群 ($3.43 \pm 2.72 \text{ ng/ml}$) とともに、有意に R 群よりも高かった ($0.11 \pm 0.01 \text{ ng/ml}$, $p < 0.01$)。EL 群では CPR 中に心室細動 (VF)、心室粗動 (VT) をきたしたラットが 2 匹含まれたが、これらの T-I は 6.74 、 8.55 ng/ml と高値であった。一方、E 群では VF、VT をきたしたラットはすべて循環再開しなかった。CPR 中に VF、VT をきたしたラットを除外した EL 群の T-I は $2.62 \pm 0.51 \text{ ng/ml}$ と、E 群よりも有意に低かった。

[考察]

エピネフリンを使用した CPR に対するランジオロールの併用で、肺乾湿重量比、および Ht の上昇を抑制することが本実験で示された。エピネフリンで発生する肺水腫の程度を軽減したと考えられる。機序としてランジオロールの抗酸化作用により、虚血後の再酸素化で生じる活性酸素による障害が抑制され、肺水腫の程度を軽減したと考えられる。

VF、VT を起こしたラットを除いた場合、T-I が EL 群で有意に低かったことから、心筋障害が軽減されたと考えられた。 β 遮断薬は、心拍数を低下させて心筋酸素消費量を減少させ、虚血に対して心保護的に作用すると言われている。しかし本実験では、心拍数の有意な減少は認めなかった。本実験で使用したランジオロールはエピネフリンを投与したラットの心拍数を減少させるには不十分であった可能性がある。心筋障害の軽減はランジオロールの抗酸化作用が主ではないかと考えられる。

本実験の結果では E 群、EL 群間に蘇生率に有意差は無かった。本実験は循環再開後 2 時間で観察期間を終了しているが、観察期間をより長くすることで生存結果が異なった可能性がある。

[結論]

エピネフリンを使用した CPR におけるランジオロールの併用は、肺乾湿重量比、および Ht の上昇を抑制した。ランジオロールが肺水腫を抑制するメカニズムの解明にはさらなる研究が必要であろう。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、心肺蘇生において、アドレナリンと同時に超短時間作用型 $\beta 1$ 遮断薬ランジオロールを投与することにより、自己心拍再開後の心筋障害および肺水腫を軽減し、蘇生後の生存率を改善させようとするものである。SD ラットを用いた気道閉塞型心停止モデル(約 5 分間の窒息)を対象に、平均血圧 10 mmHg 以下を心停止と判断し、蘇生を開始した。生存率に有意差は見られなかったが、アドレナリン単独投与群は、アドレナリン・ランジオロール併用群に比較して、肺乾湿重量比、Ht 値、T-I 値の有意の高値を認めた。ランジオロール投与により心拍数低下は見られず、肺水腫の軽減は、本剤の抗酸化作用によるものと考察した。

審査会では、非選択的 α 作用薬のアドレナリンが第一選択になっている理由、肺水腫の有無で P/F 比に差が出ず肺の酸素化能が維持された理由、切除肺の病理所見、心筋障害の指標としてヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白の選択、半減期の短い本剤が自己心拍再開後の虚血再灌流障害を抑制できたか、肺水腫軽減は本剤の抗酸化作用だけではなく心筋保護効果も関与した可能性、

などを質問し、これに対し、申請者から概ね適切な解答が得られた。アドレナリンと超短時間作用型 $\beta 1$ 遮断薬を蘇生時に併用することで、自己心拍再開後の肺水腫を軽減できるという新知見を高く評価し、今後、本研究を発展させ、心肺蘇生に関する国際コンセンサスに貢献できるエビデンスの集積を要望した。

論文審査担当者	主査	青木 克憲		
	副査	椎谷 紀彦	副査	千田 金吾